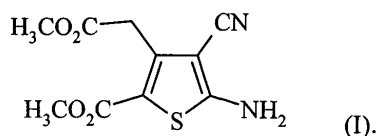
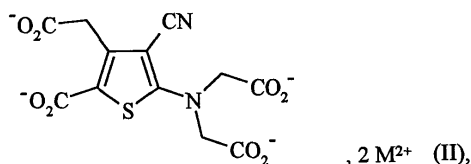


Настоящее изобретение касается способа промышленного синтеза метил дисложного эфира 5-амино-3-карбоксиметил-4-циано-2-тиофенкарбоновой кислоты и его применения для промышленного производства бивалентных солей ранилиновой (ranelic) кислоты и их гидратов.

В особенности настоящее изобретение касается нового способа промышленного синтеза соединения формулы (I)



Соединение формулы (I), полученное согласно способу данного изобретения, является подходящим для синтеза ранилиновой кислоты, ее стронциевой, кальциевой или магниевой солей формулы (II)

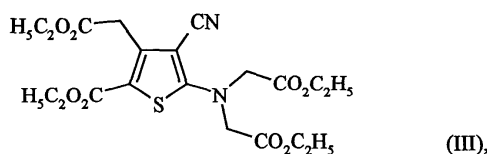


в которой М представляет собой стронций, кальций или магний, и гидратов указанных солей.

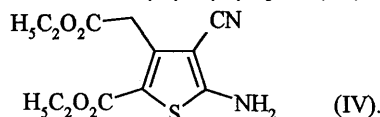
Бивалентные соли ранилиновой кислоты имеют очень ценные фармакологические и терапевтические свойства, особенно заявленные антиостеопорозные свойства, что делает эти соединения полезными при лечении болезней костей.

Бивалентные соли ранилиновой кислоты и особенно рanelат стронция, их получение и их терапевтическое применение были описаны в европейской патентной заявке EP 0415850.

Эта патентная заявка описывает синтез рanelата стронция, исходя из этил тетраэложного эфира формулы (III)



который получают, исходя из этил дисложного эфира формулы (IV)



Синтез промежуточного соединения формулы (IV) описан в публикации Bull. Soc. Chim. France 1975, стр. 1786-1792 и в публикации J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, стр. 39-46, путём реакции между диэтил 3-оксоглутаратом, малонитрилом и серой в этаноле, в присутствии морфолина или диэтиламина.

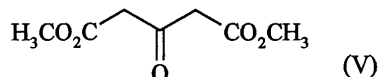
Этот способ имеет преимущество использования легко доступных исходных материалов и является простым для осуществления; однако, при перенесении на масштаб нескольких сотен килограммов, он не позволяет получать соединение формулы (IV) с выходом больше чем 70%.

Принимая во внимание фармацевтический интерес к рanelату стронция и производимые тоннажи, важно иметь возможность синтезировать дисложный эфир 5-амино-3-карбоксиметил-4-циано-2-тиофенкарбоновой кислоты превосходной чистоты и с выходом по крайней мере 77%, который воспроизводим в промышленном масштабе.

Заявитель разработал эффективный промышленный способ синтеза, который позволяет получить метил дисложный эфир формулы (I) с выходом по крайней мере 77% и с чистотой больше чем 97%.

Соединение формулы (I), полученное таким путём, является особенно полезным для синтеза ранилиновой кислоты, её стронциевой, кальциевой или магниевой солей и гидратов указанных солей, а особенно рanelата стронция и его гидратов, в котором он вступает в реакцию со сложным эфиром бромуксусной кислоты с получением соответствующего тетраэложного эфира, который затем превращают в ранилиновую кислоту или в её стронциевую, кальциевую или магниевую соль.

Более определенно, настоящее изобретение касается способа промышленного синтеза соединения формулы (I), который характеризуется тем, что диметил 3-оксоглутарат формулы (V)

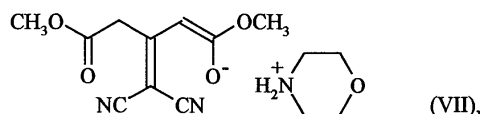


вводят в реакцию с малонитрилом формулы (VI)



в метаноле, в присутствии морфолина в количестве больше чем 0,95 моль на моль соединения формулы (V),

с получением соединения формулы (VII)



которое затем вводят в реакцию с серой в количестве больше чем 0,95 моль на моль соединения формулы (V);

затем реакционную смесь нагревают с обратным холодильником;

и полученное таким образом соединение формулы (I) выделяют посредством осаждения в присутствии воды с последующим фильтрованием.

Способ, соответственно улучшенный применением этих очень специфических условий и особенно благодаря образованию промежуточного соединения формулы (VII), которое, при необходимости, может быть выделено, позволяет получить соединение формулы (I) с превосходной чистотой и с выходом по крайней мере 77%, который воспроизводим в масштабах нескольких сотен килограммов, и представляет собой лучший показатель для выхода, принимая во внимание большие тоннажи производимого ранелата стронция.

Количество метанола составляет предпочтительно от 1 до 3 мл на грамм соединения формулы (V).

Температура реакции между соединениями формул (V) и (VI) составляет предпочтительно меньше чем 50°C.

Время реакции при нагревании с обратным холодильником после добавления серы составляет предпочтительно от 1 ч 30 мин до 3 ч.

Метил 5-амино-4-циано-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-тиофенкарбоксилат кислота формулы (I) и промежуточное соединение формулы (VII) являются новыми соединениями, которые полезны в качестве промежуточных соединений синтеза в химической или фармацевтической промышленности, особенно в синтезе ранелата стронция, и соответственно образуют неотъемлемую часть настоящего изобретения.

Примеры, приведенные ниже, представляют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

Пример 1. Метил 5-амино-4-циано-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-тиофенкарбоксилат.

Внесите в реактор 400 кг диметил 3-оксоглутарата, 158 кг малонитрила и 560 л метанола и затем, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 40°C, 199,6 кг морфолина.

Затем внесите 73,6 кг серы и далее поставьте смесь нагреваться с обратным холодильником.

Через 2 ч реакции остановите нагревание и добавляйте воду до образования осадка. Отфильтруйте полученный осадок, промойте и высушите его.

Метил 5-амино-4-циано-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-тиофенкарбоксилат получают таким путём с выходом 77% и с химической чистотой 98%.

Пример 2. Метил 5-амино-4-циано-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-тиофенкарбоксилат.

Внесите в реактор 400 кг диметил 3-оксоглутарата, 158 кг малонитрила и 560 л метанола и затем, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 40°C, 199,6 кг морфолина.

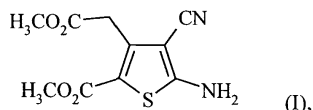
Полученное таким способом соединение формулы (VII) или соль присоединения метил 3-(дицианометил)-5-гидрокси-5-метокси-4-пентеноата с морфолином выделяют путём фильтрования после охлаждения смеси и затем вводят в реакцию с 73,6 кг серы в метаноле.

Затем смесь нагревают с обратным холодильником.

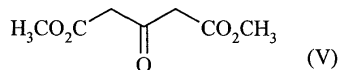
Через 2 ч реакции остановите нагревание и добавляйте воду до образования осадка. Отфильтруйте полученный осадок, промойте и высушите его.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ промышленного синтеза соединения формулы (I)



отличающийся тем, что диметил 3-оксоглутарат формулы (V)

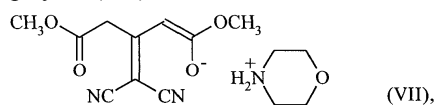


вводят в реакцию с малонитрилом формулы (VI)



в метаноле, в присутствии морфолина в количестве больше чем 0,95 моль на моль соединения формулы (V),

с получением соединения формулы (VII)



которое затем вводят в реакцию с серой в количестве от 0,95 до 1,2 моль на моль соединения формулы (V);

затем реакционную смесь нагревают с обратным холодильником; и полученное таким образом соединение формулы (I) выделяют посредством осаждения в присутствии воды с последующим фильтрованием.

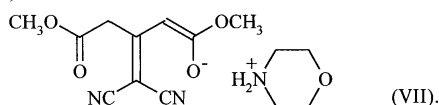
2. Способ синтеза по п.1, отличающийся тем, что количество метанола составляет от 1 до 3 мл на грамм соединения формулы (V).

3. Способ синтеза по п.1 или 2, отличающийся тем, что температура реакции между соединениями формул (V) и (VI) составляет меньше чем 50°C.

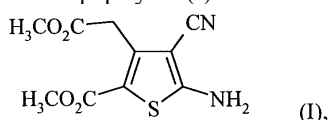
4. Способ синтеза по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что время реакции при нагревании с обратным холодильником после добавления серы составляет от 1 ч 30 мин до 3 ч.

5. Метил 5-амино-4-циано-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-тиофенкарбоксилат.

6. Соединение формулы (VII)

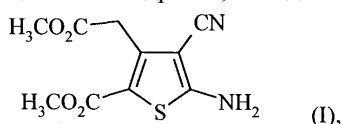


7. Способ синтеза ранилиновой кислоты, её стронциевой, кальциевой или магниевой солей и гидратов указанных солей, исходя из соединения формулы (I)



которое вводят в реакцию со сложным эфиром бромуксусной кислоты с получением соответствующего тетрасложного эфира, который превращают в ранилиновую кислоту или в её стронциевую, кальциевую или магниевую соль, отличающийся тем, что соединение формулы (I) получают согласно способу синтеза по любому из пп.1-4.

8. Способ синтеза ранелата стронция и его гидратов, исходя из соединения формулы (I)



которое вводят в реакцию со сложным эфиром бромуксусной кислоты с получением соответствующего тетрасложного эфира, который превращают в ранелат стронция, отличающийся тем, что соединение формулы (I) получают согласно способу синтеза по любому из пп.1-4.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6